Med 96

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Hamburg
Direktor: Professor Dr. G. Malorny

Der Einfluß des Kaliums auf die Strophanthinkontraktur des Froschherzmuskels

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Universität Hamburg

vorgelegt von
Hans-Dieter Liedgens

Hamburg 1961

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Hamburg
Direktor: Professor Dr. G. Malorny

Der Einfluß des Kaliums auf die Strophanthinkontraktur des Froschherzmuskels

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Universität Hamburg

vorgelegt von
Hans-Dieter Liedgens

Hamburg 1961

R. UNIV.
BIBLIOTHEK
LEIP

Angenommen von der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg
am: 30. 11. 1961

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

Dekan: Professor Dr. Melorny
Referent: Prof. Dr. Melorny
~~Korreferent:~~

- Meinem Vater zugeeignet -

INHALTSVERZEICHNIS

Einleitung	.....	Seite	1
Methodik	.....	"	7
Ergebnisse	.....	"	10
Diskussion	.....	"	19
Zusammenfassung	.....	"	22
Literatur	.....	"	24
Lebenslauf	.....	"	27

EINLEITUNG

Eine oft unerwünschte Nebenwirkung der modernen Diuretika, besonders der Carboanhydrasehemmer Diamox und Chlorothiazin, ist die bei höherer Dosierung auftretende Hypokaliämie, welche nur durch gleichzeitige Gaben von KCl oral, oder durch Kaliuminfusionen kompensiert werden kann. Werden diese Kaliuminfusionen unterlassen, so treten häufig bei Herzpatienten, denen zur Oedemausschwemmung diese Diuretika gegeben werden, während gleichzeitiger Glykosidtherapie Digitalisintoxikationserscheinungen auf, teilweise sogar mit tödlichem Ausgang. LOWN und Mitarbeiter (1951) beobachteten, dass bei Hypokaliämien die Empfindlichkeit gegenüber 0,6 mg Ouabain i.v. erheblich anstieg, was sich in Pulsus bigeminus, Schenkelblockerscheinungen und Kammerautomatie bemerkbar machte. Die gleichen Erscheinungen einer Digitalisintoxikation mit tödlichem Ausgang nach 0,6 mg Acetylstrophanthidin, beobachteten die Autoren bei einem Patienten, der durch gastrointestinale Verluste kaliumverarmt war.

Über eine gegenseitige Beeinflussung von Herzglykosiden und körpereigenen Mineralien ist schon häufig berichtet worden. Genauer untersucht ist die Frage für das Calcium, das die Gykosidwirkung am Herzmuskel verstärkt. Im äusseren Wirkungsbild gleichen sich Glykosid und Calciumeigenwirkung; beide Stoffe führen in entsprechend hoher Dosierung zum systolischen

Herzstillstand. Es wäre also möglich, dass die Digitalisintoxikation bei erheblich vermindertem Kaliumspiegel durch den dabei relativ verstärkten Calciumeinfluss zustande käme, da das physiologische Gleichgewicht gestört ist.
Die Kaliumeigenwirkung auf den Herzmuskel erzeugt in toxisch hoher Dosierung im Gegensatz zum Calcium einen diastolischen Stillstand. Äusserlich ähnlich wirkt eine Kaliumverminderung, und zwar erzeugen abgestuft verminderte Kaliumkonzentrationen eine entsprechend zunehmende Hypodynamie. Es kommt also bei absinkendem Kaliumgehalt am Kontraktionsvorgang nicht zur Ausbildung eines Calciumeffektes, trotz der relativen Erhöhung des Calciums. Nach dem oben beschriebenen Bild der Digitalisintoxication während einer Hypokaliämie, betrifft der Glykosideffekt vornehmlich den elektrischen Vorgang einer Herzaktion, und zwar im Sinne einer allgemeinen Leitungsverzögerung, anders ist das Zustandekommen eines Pulsus bigeminus, eines Schenkelblockes und einer Kammerautomatie nicht zu erklären. Offenbar wird der negativ dromotrope Effekt eines erniedrigten Kaliumspiegels durch Digitalisglykoside verstärkt. Denn, dass eine Senkung der Kaliumkonzentration unter den Normalwert mit negativ dromotropen Wirkungen verbunden ist, wurde am Froschherzmuskel eindeutig nachgewiesen. (BENTHE 1954).
Es erhebt sich nun die Frage, ob die Verstärkung des Glykosideffektes durch erniedrigten Kaliumgehalt auf den Erregungsleitungsprozess beschränkt ist, oder ob auch der toxische Endeffekt am mechanischen System verstärkt wird.
Während also einerseits Kaliumverminderung bestimmte Kompo-

nenten der Digitaliswirkung verstärkt, drängt andererseits eine Kaliumvermehrung den toxischen Herzglykosideffekt zurück. So stellten KEYL und Mitarbeiter (1958) fest, dass Kaliumsalze, wie das l-Monokaliumglutamat in der Lage waren, Digitalisintoxikationserscheinungen zu unterdrücken. Bei Untersuchungen an Hunden ergaben sich jedoch zunächst Unklarheiten hinsichtlich einer digitalisantagonistischen Wirkung des Kaliums. Hunde, die mit k-Strophanthin vorbehandelt wurden, waren weitaus empfindlicher gegen Kaliumchloridinfusionen, als die Tiere, die kein k-Strophanthin erhalten hatten. Der Verfasser untersuchte zwei Gruppen von Hunden. Die k-Strophanthinvorbehandlung erfolgte durch Injektionen im Abstand von 5 Minuten, und zwar jeweils 1 ml mit 0,16 mg k-Strophanthin, bis das Tier auf ein bestimmtes, am EKG ermitteltes Vergiftungsniveau gebracht worden war. Anschliessend wurde eine 1% Kaliumchloridinfusion gegeben (2,6 mg/kg/min). Die Kontrolltiere erhielten die gleiche Menge KCl, aber kein k-Strophanthin. Die letale KCl-Dosis lag mit 367 mg/kg bei den Kontrolltieren, während sie bei den strophanthinvergifteten Hunden nur 117mg/kg betrug. Der Serumkaliumspiegel aber betrug bei beiden Gruppen 14,1 mMol K^+ bei Eintritt des Todes. Durch die k-Strophanthinvorbehandlung wird die tödlich wirkende Kaliumdosis auf ungefähr 1/3 ihres Normalwertes gesenkt. Trotz dieser unterschiedlichen Kaliumgabe stellte sich in beiden Tiergruppen der gleiche Serumkaliumspiegel ein. Dieser hyperkaliämische Effekt des Strophanthins ist nach allgemeiner Auffassung auf eine Hemmung des Kaliumrückstromes in die Muskulatur zurückzuführen. Auch an Erythrozyten lässt sich dieser Hemmeffekt nachweisen. (KAHN, ACHESON 1955 und SCHATZMANN 1953).

Digitalisantagonistische Eigenschaften würden demnach von solchen Stoffen zu erwarten sein, die den Kaliumrückstrom fördern. In erster Linie ist hierbei an das Kaliumchlorid selbst zu denken, da eine erhöhte Kaliumaussenkonzentration den intrazellulären Rückstrom begünstigen würde. KEYL greift nun auf die Befunde von DAVSON und DANIELLI (1943) zurück, die zeigten, dass undissoziierte Moleküle diffundibler Salze besser die Zellmembranen passieren können als die entsprechenden Ionen. Daher ermittelte KEYL von einer Anzahl anorganischer und organischer Kaliumsalze den Dissoziationsgrad bei einem Blut pH von 7,4 . Hierbei zeigte es sich, dass das l-Monokaliumglutamat bei gleichem Blut pH nur zur Hälfte gegenüber Kaliumchlorid in ionisierter Form vorlag. Bei gleicher Infusionsmenge von Kalium als Glutamat und als Chlorid ergab sich bei Kaliumchlorid ein linearer Anstieg des Plasmakaliums, während beim l-Monokaliumglutamat der Anstieg zunächst steiler erfolgte, um aber schliesslich trotz grösserer Menge an Monokaliumglutamat auf einem annähernd gleichen Niveau von 8 bis 9 mMol K^+ zu bleiben. Berücksichtigt man die Untersuchungen von KREBS und EGGLESTON (1950), nach denen das l-Glutamat unbedingt notwendig ist um die Kalium und Natriumwerte an der lebenden Zelle zu erhalten, und dass eine zusätzliche Förderung des aktiven Kaliumtransportes durch das l-Glutamat möglich ist, so kann ein konstanter Plasmakaliumgehalt bei einer l-Monokaliumglutamatinfusion damit erklärt werden, dass der Abstrom in die Zelle und wahrscheinlich auch die Ausscheidung durch das Glutamation begünstigt werden. Immerhin ist das Kaliumchlorid in der Lage schwächere Digitalisintoxikationserschei-

nungen zu beheben, in Fällen einer schweren Vergiftung durch Herzglykoside ist es wie ein nachfolgendes klinisches Beispiel zeigt, nicht indiziert.

Für die Behandlung mit l-Monokaliumglutamat führt KEYL den Fall einer 65-jährigen Frau an, die wegen einer schweren kardialen Insuffizienz mit Digoxin behandelt wurde. Sie zeigte nach 12 Tagen Anzeichen einer schweren Digitalisintoxikation mit komplettem Herzblock. Gleichzeitig trat ein akutes Nierenversagen mit Blutammoniakanstieg ein. Infusionen von l-Monokaliumglutamat änderten das Krankheitsbild schlagartig und das EKG wurde wieder normal. Die renale Kaliumausscheidung betrug dabei 40 mMol K^+ innerhalb von drei Tagen, wobei in dieser Zeit 15 g infundiert worden waren. Das Serumkalium überstieg dabei nicht den Normalwert. Eine vorhergehende Infusion von Kaliumchlorid aber erhöhte den Serumkaliumspiegel auf 6,6 mMol K^+, obgleich Kalium in gleicher Menge zugeführt worden war.

Ebenso wie KEYL untersuchten auch LE VEEN und MOSKOWITZ (1959) die Wirkungen höherer Kaliumkonzentrationen auf den Herzmuskel. Am isolierten Schildkrötenherz wurde die systolische Spannung des Muskels in Lösungen mit aufsteigendem Kaliumgehalt gemessen. Hohes Aussenkalium verringerte die systolische Spannung und führte schliesslich zum Herzstillstand. Lanatosid C und Acetylstrophanthidin waren jedoch in der Lage den kaliumbedingten Abfall der systolischen Spannung in Konzentrationen von 0,4 - 1,6 mg/l zu verhindern. Wenn also die Blockierung des Kaliumrückstromes durch Digitalisglykoside vollständig ist, kommt es bei Gaben von Kaliumchlorid aus den oben genannten

Gründen nur zu einer Kaliumintoxikation.
Es ist nunmehr zu prüfen ob einem Zusammenwirken von Kalium und Digitalis in den Bereichen erniedrigten und erhöhten Kaliumgehaltes ein einheitlicher Vorgang zugrundeliegt. Eine Parallelverschiebung der Dosiswirkungskurve des Herzglykosids durch Variation des Kaliumgehaltes der Lösung würde für einen einheitlichen Grundmechanismus sprechen. Als Indikator für das mechanische Verhalten des Herzmuskels wählten wir den Zeitbedarf bis zum Herzstillstand bei verschiedenen Glykosidkonzentrationen.

METHODIK

Da die Digitaliswirkung am Herzmuskel bei Kalt-und Warmblütern keine qualitativen Unterschiede hat, entschlossen wir uns zur Prüfung am Herzstreifen des Frosches.
Dabei wurden die Ventrikel nach Abtrennung der Vorhöfe in spiraliger Schnittführung zu einem 15 - 20 mm langen und 1,5 - 2 mm dicken Streifen aufgeschnitten (BAUMER und ROTHSCHUH 1952). Das reizbildende Gewebe, an seiner weisslichen Farbe gut erkenntlich, wurde weitgehendst entfernt, sodass sich keine Spontankontraktionen mehr zeigten. Im einzelnen bestand die Versuchsanordnung (Abb.1) aus einem 12 ml fassenden Badgefäss, in dem der Herzstreifen senkrecht aufgehängt war, und zwar mit seinem unteren Ende an einem in der Höhe verstellbaren Glashaken, während das frei bewegliche Ende über einen Faden mit einem Schreibhebel verbunden war. Die Belastung des Muskelstreifens betrug in dieser Anordnung 120 mg. Die durch elektrische Reizung (25/min) ausgelösten Kontraktionen wurden auf einem Russkymographion registriert. Als Reizelektroden dienten zum einen das Bad, zum anderen eine Platindrahtschlinge, durch welche der angefeuchtete Faden lief. Während des Versuches wurde die Nährlösung mit Carbogen durchströmt.
Bis zum Versuchsbeginn wurde der Streifen in einer Ringerlösung mit folgender Zusammensetzung für eine Stunde aufbewahrt: 1000 ml Aqua dest., 6,0g NaCl, 0,3g $NaHCO_3$, 0,21g KCl, 0,24g $CaCl_2$. Als Versuchstier wurde Rana esculenta gewählt. Die frisch gefangenen Tiere wurden in einem frischwasser-

berieselten Zementbecken gehältert. Die Toxicität der Herzglykoside g-Strophanthin und Digitoxin auf den Froschherzstreifen wurde für g-Strophanthin in drei verschiedenen, und für Digitoxin in zwei verschiedenen Kaliumkonzentrationen untersucht.

1.) für g-Strophanthin in :

Normaler Ringerlösung mit 21 mg% KCl = 2,8 mMol K^+

Kaliumarmer Ringerlösung mit 10 mg% KCl = 1,35 mMol K^+

Kaliumreicher Ringerlösung mit 40 mg% KCl = 5,4 mMol K^+

2.) für Digitoxin wurde die Toxicität in kaliumarmer und in kaliumreicher Ringerlösung untersucht.(1,35 und 5,4 mMol K^+).

Jeder einzelne Versuch bestand aus zwei Phasen. In der ersten Phase wurden die Kontraktionen in normaler Ringerlösung ohne Glykosidzusatz registriert (10 min). In der zweiten Phase wurde ein Badwechsel durchgeführt, und die erste Lösung nach mehrmaligem Ausspülen des Gefässes durch eine kaliummodifizierte ersetzt. Gemessen wurde der Zeitbedarf von der Glykosidgabe, die gleichzeitig erfolgte, bis zum Stillstand in Kontraktur. Für beide Herzglykoside wurden vier aufsteigende Konzentrationen gewählt.

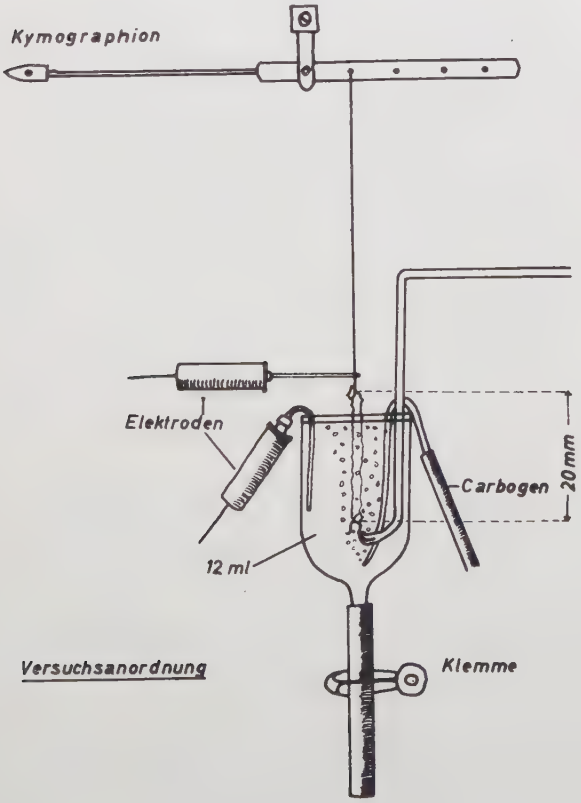
1.) g-Strophanthin : $1o^{-4}$, $5 \cdot 1o^{-5}$, $1o^{-5}$, $5 \cdot 1o^{-6}$ g/ml

2.) Digitoxin : $5 \cdot 1o^{-5}$, $2 \cdot 1o^{-5}$, $7{,}5 \cdot 1o^{-6}$, $5 \cdot 1o^{-6}$ g/ml

Digitoxin (Merck) wurde als Substanz in 96% Äthylalkohol gelöst, nach Verdünnen mit Aqua dest. ergab sich in der Versuchslösung eine Alkoholendkonzentration von 0,2 - 0,4 % . Die eigentlichen Alkoholeffekte wurden ohne Glykosidzusatz mit der Alkoholkonzentration 0,4 % am Herzmuskel getestet. Dabei ergaben sich nur unwesentliche Abfälle der Inotropie.

Die so ermittelten Zeitbedarfswerte wurden graphisch auf doppelt logarithmischem Papier aufgetragen. Auf der Abszisse die jeweilige Glykosidkonzentration in g/ml, auf der Ordinate der Zeitbedarf bis zum Herzstillstand in Minuten.

Auf diese Weise entstanden Dosiswirkungskurven für g-Strophanthin und Digitoxin in Ringerlösungen mit abgestuften Kaliumkonzentrationen.



Versuchsanordnung

ERGEBNISSE

In Vorversuchen ermittelten wir die mögliche Variationsbreite der Kaliumkonzentrationen, sie erstreckten sich von 10 - 40 mg% KCl (= 1,35 - 5,4 mMol K^+). Unterschreitet man einen Kaliumgehalt von 1,35 mMol K^+ , so erlischt die Kontraktionsfähigkeit nach 2 -3 Minuten infolge eines Leitungsblockes, deutlich erkennbar an den vorhergehenden Irregularitäten und dem anschliessenden Stillstand. Im Gegensatz zum automatisch schlagenden Gesamtherzen des Frosches, wo der Stillstand durch den dabei relativ verstärkten Calciumeinfluss in Systole eintritt, kommt es am Ventrikelstreifenpräparat zu einem diastolischen Stillstand. (s. Abb. 3) Die Störung betrifft tatsächlich nur die Erregungsleitung, denn durch Austausch der kaliumarmen gegen Normalringerlösung lässt sich die Kontraktionsfähigkeit schlagartig wiederherstellen. Eine Schädigung des kontraktilen Systems würde mit einer viel längeren Restitutionslatenz verbunden sein.

Für die obere Konzentrationsgrenze des Kaliumgehaltes ergab sich ein Wert von 5,4 mMol K^+. Bei 7,8 mMol K^+ tritt nach 3 -4 Minuten ebenfalls ein Kontraktionsstillstand in Diastole ein und zwar auch als Folge einer Blockierung der Erregungsleitung. Dieses Phänomen ist nach Herstellung normaler Ionenverhältnisse ebenfalls schlagartig reversibel. Dass sich die gebräuchlichen Bezeichnungen "systolischer"und"diastolischer" Stillstand des isolierten Froschherzens (nach Straub) auch auf

die künstlich ausgelöste Kontraktionsfolge des von uns verwendeten Ventrikelstreifens übertragen lassen, beweist der Wirkungsverlauf von g-Strophanthin (Abb.2, $1 \cdot 10^{-5}$ g/ml). Auch am Ventrikelstreifen ist also ein systolischer Stillstand der Wirkungsendpunkt der Herzglykoside.

Dieses charakteristische Wirkungsbild der Herzglykoside bleibt grundsätzlich auch bei Änderung der Kaliumkonzentration erhalten. (Abb.2a und 2b) Die sich ausbildende Kontraktur zeigt jedoch deutliche graduelle Unterschiede. Sie ist am stärksten in kaliumarmer Lösung und in kaliumreicher Lösung am schwächsten ausgeprägt. Parallel zur abnehmenden Kontrakturneigung vergrössert sich der Zeitbedarf der Glykosideinwirkung. Dieser Zusammenhang beweist, dass der toxischen Wirkung der Glykoside in allen drei verwendeten Kaliumkonzentrationen der gleiche Grundvorgang am kontraktilen System zugrundeliegt.

Somit erschien es sinnvoll, Dosiswirkungskurven für das g-Strophanthin aufzustellen. Die Ergebnisse sind in der Tabelle I und der Abbildung 4 zusammengestellt. Bei doppelt logarithmischer Darstellung ergibt sich eine Parallelverschiebung der Kurve mit steigendem Kaliumgehalt der Ringerlösung. Die Parallelität der Wirkungskurven bestätigt die aus den Vorversuchen gefolgerte Annahme, dass sich an der Grundwirkung des Glykosids durch Verschiebung des Kaliumgehaltes von 1,35 auf 5,4 mMol nichts ändert, d.h. es dürfte in allen drei Kaliumkonzentrationen der gleiche Vergiftungsmechanismus ablaufen. Abgesehen von den Bereichen sehr hoher Glykosidkonzentrationen ($1 \cdot 10^{-4}$ u. $5 \cdot 10^{-5}$ g/ml) sind die Abstände der Dosiswirkungskurven signifikant. Schon aus dem Abstand der Kurven ergibt sich, dass der

antagonistische Kaliumeffekt mit steigendem Kaliumgehalt grösser wird. Als Mass für diesen Antagonismus wählten wir den Schnittpunkt der Dosiswirkungskurven mit der Ordinate (b). Trägt man diese Werte mit den zugehörigen Kaliumkonzentrationen (log) auf, so ergibt sich kein lineares Verhältnis zwischen Kaliumkonzentration und strophanthinantagonistischer Wirkung, sondern die Steigung der Kurve nimmt mit zunehmendem Kaliumgehalt zu, d.h. gleiche Kaliumzusätze haben im Bereich höherer Kaliumkonzentrationen einen stärker antagonistischen Effekt als im Bereich niedrigeren Kaliumgehaltes (Abb. 5). Auch die toxische Digitoxinwirkung wird durch Kalium antagonistisch beeinflusst. Die Ergebnisse sind für die beiden Kaliumgrenzkonzentrationen (1,35 und 5,4 mMol K^+) in der Tabelle II und in der Abbildung 6 zusammengefasst. Auch hier sind die Dosiswirkungskurven parallel verschoben, dabei erweist sich allerdings das Digitoxin etwas toxischer als das g-Strophanthin.

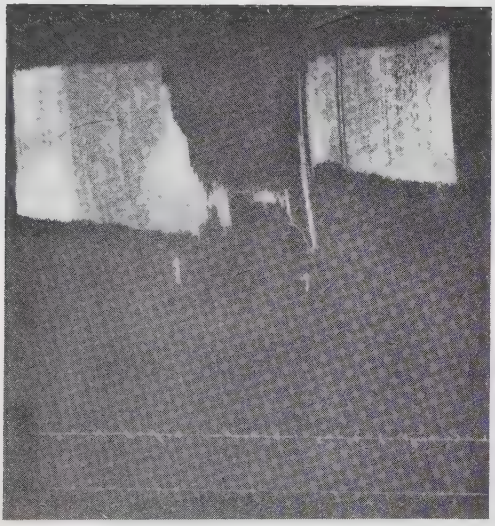


Abb. 3

Diastolischer Stillstand bei K^+-Verminderung von 2,8 auf 0,8 mMol
Sofortige Erholung durch Austausch mit Normalringerlösung.

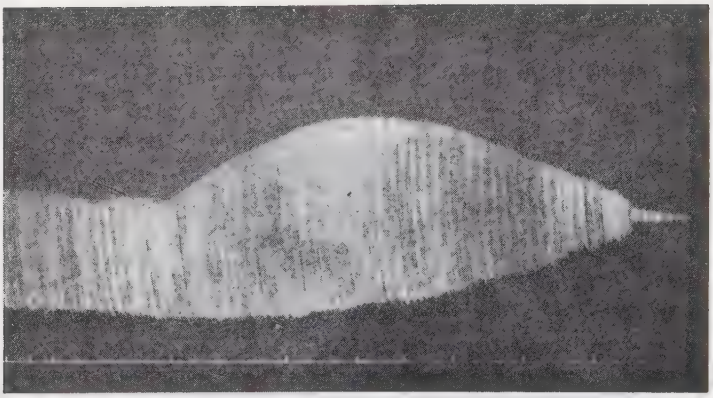


Abb. 2 K^+ = 2.8 mMol $1 \cdot 10^{-5}$ g/ml g-Stroph.

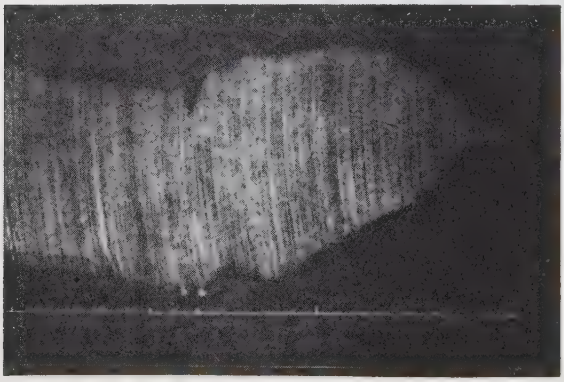


Abb. 2a K^+ = 1.35 mMol

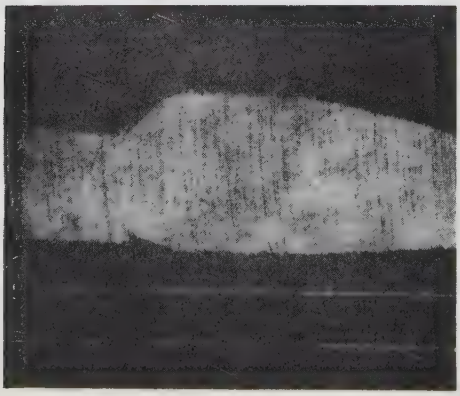


Abb. 2b K = 5.4 m Mol 26 min

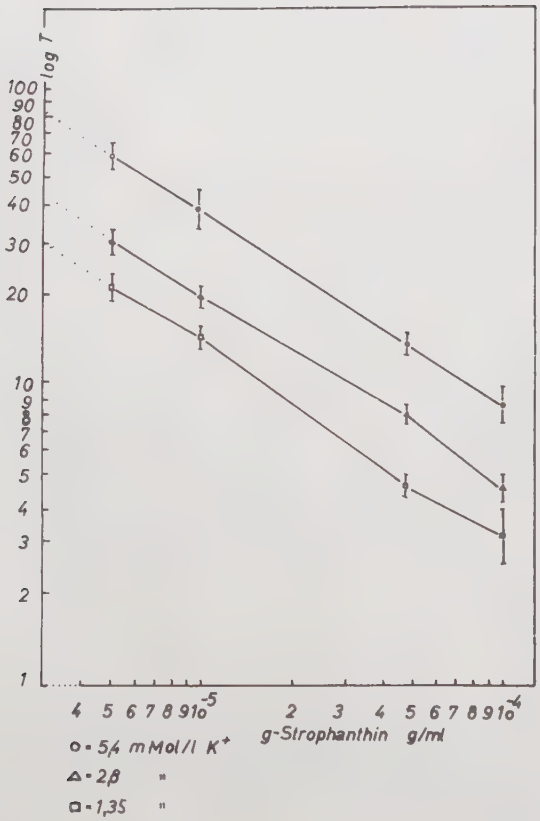


Abb. 4

Dosiswirkungskurven für g-Strophanthin in drei verschiedenen Kaliumkonzentrationen.

g-Strophanthin

K^+konz. mMol/l	Glykosid $1 \cdot 10^{-4}$ g/ml	P	Glykosid $5 \cdot 10^{-5}$ g/ml	P	Glykosid $1 \cdot 10^{-5}$ g/ml	P	Glykosid $5 \cdot 10^{-6}$ g/ml	P
1.35	3.2 ± 1.0	<0.1	4.5 ± 0.3	<0.1	14.1 ± 0.3	<0.05	21.3 ± 0.5	<0.05
2.8	4.3 ± 0.5	<0.05	7.8 ± 0.3	<0.05	19.0 ± 0.4	<0.05	31.7 ± 0.4	<0.05
5.4	8.9 ± 0.6		13.1 ± 0.5		39.8 ± 0.6		60.7 ± 0.5	

Tab. I

Digitoxin

K^+ konz. mMol/l	$5 \cdot 10^{-5}$ g/ml	P	$2 \cdot 10^{-5}$ g/ml	P	$7.5 \cdot 10^{-6}$ g/ml	P	$5 \cdot 10^{-6}$ g/ml	P
1.35	2.3 ± 0.5	<0.05	5.0 ± 0.3	<0.05	10.0 ± 0.4	<0.05	14.0 ± 0.4	<0.05
5.4	5.7 ± 0.5		11.2 ± 0.5		22.7 ± 0.5		29.8 ± 0.5	

Tab. II

Tabelle I :

Zeitbedarf in Minuten bis zum Stillstand für g-Strophanthin in drei abgestuften Kaliumkonzentrationen.

Tabelle II :

Zeitbedarf in Minuten für Digitoxin in zwei abgestuften Kaliumkonzentrationen.

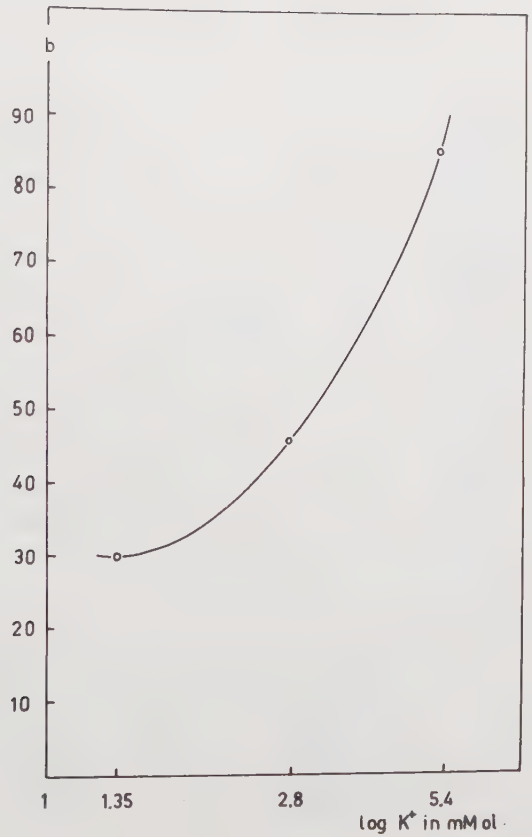


Abb. 5

Zunahme der strophanthinantagonistischen Wirkung des Kaliums mit steigendem Kaliumgehalt der Lösung.

Ordinate (b) = Schnittpunkt der Dosiswirkungskurven mit der Ordinate aus Abbildung 4 (in Minuten)
Abszisse = Kaliumkonzentrationen (log)

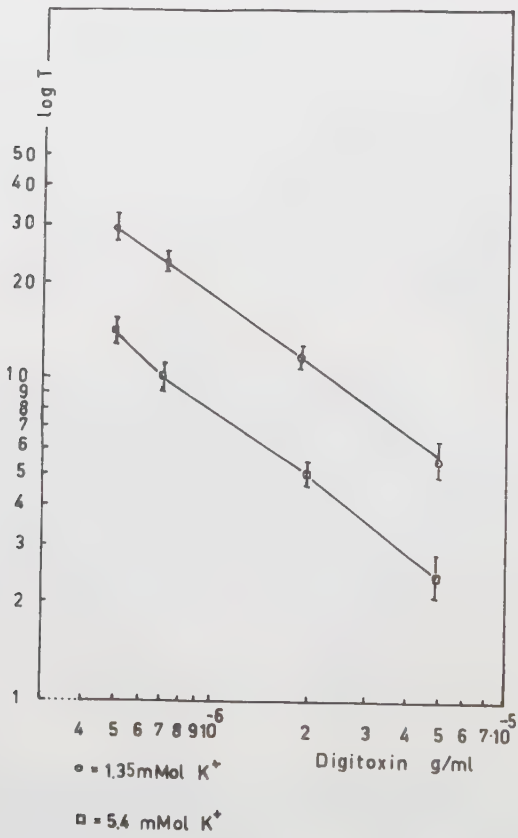


Abb. 6

Dosiswirkungskurven für Digitoxin in zwei Kaliumkonzentrationen

DISKUSSION

Nach der heutigen Auffassung hemmen die Digitalisglykoside den Rückstrom des Kaliums in die Muskelzelle während der Erholungsphase, und halten das Natrium in der Zelle zurück. Nach SZENT-GYÖRGYI (1947) tritt bei der Muskelkontraktion folgende Reaktion ein: Bei der Erregung beginnt das Kalium aus der Zelle auszuwandern. Wenn ein bestimmter verminderter Kaliumspiegel in der Zelle erreicht ist, so verliert das aus Myosin und polymerisiertem Actin gebildete Actomyosin Wasser, und der Muskel kontrahiert sich bei Anwesenheit von Adenosintriphosphorsäure. Die Polymerisation des Actins tritt bei seinem Übergang von der globären in die fibrilläre Form bei einem bestimmten Innenkaliumgehalt ein. Ist die Erregung mit anschliesser Kontraktion beendet, so tritt in der Erholungsphase das Kalium im Austausch gegen Natrium in die Zelle zurück.
Zahlreichen Untersuchungen ist der Hemmeffekt von Herzglykosiden auf den Kaliumtransport zu entnehmen. So fanden KAHN und ACHESON (1955 und SCHATZMANN (1953) eine Hemmung der Kaliumaufnahme an Erythrozyten. SULZER (1959) kommt nach Durchströmungsversuchen am Langendorff-Meerschweinchenherzen ebenfalls zu dem Schluss, dass Strophanthin einen Kaliumverlust verursacht. LÜLLMANN und KLAUS (1961) folgern aus den Versuchen an isolierten Meerschweinchenvorhöfen, dass ein Nettokaliumverlust erst in der toxischen Wirkungsphase des Glykosids auftritt. Die Verhinderung des sogenannten BOWDITCH'en-Treppenphänomens (1872)

am Froschherzen durch Digitalis, wird ebenfalls mit einer verminderten Kaliumakkumulation im Zellinneren erklärt, sodass optimale Kaliumkonzentrationen für die Kontraktion des Actomyosinfadens erhalten bleiben. Bei zu starker Hemmwirkung der Glykoside auf den Kaliumtransport, wird die Kaliuminnenkonzentration schliesslich unter ein kritisches Niveau absinken, bei dem die Kontraktionsfähigkeit erlischt.

Diese Befunde können direkt mit unseren Beobachtungen in Zusammenhang gebracht werden. So wird der Herzmuskel in einer kaliumarmen Lösung eher unter Glykosideinwirkung an Kalium verarmen, als bei normalem Kaliumgehalt. Umgekehrt wirkt eine erhöhte Kaliumaussenkonzentration dem passiven Kaliumauswärtstransport entgegen, sodass eine gleich starke Hemmung des Rückflusses durch Digitalis die Kaliuminnenkonzentration um einen geringeren Betrag senkt. Dieser Mechanismus könnte die dem Kaliumgehalt parallel gehende zeitliche Verzögerung des systolischen Kontraktionsstillstandes erklären; dass aber zum Zeitpunkt des Stillstandes der Kontraktionen bei den untersuchten Kaliumkonzentrationen nicht das gleiche Innenionenmilieu vorliegt, zeigt das Ausmass der Kontrakturentwicklung. Die Kontrakturneigung nimmt deutlich mit steigendem Kaliumgehalt ab. (Abb. 2, 2a, 2b)

Es ist natürlich nicht möglich, direkt von den Untersuchungen am isolierten Froschherzstreifen auf den Einfluss des Kaliums auf die Wirkung der Digitalisglykoside am intakten Organismus zu schliessen, wie die schon in der Einleitung beschriebenen Beobachtungen von KEYL (1958) gezeigt haben. Offenbar spielen hierbei noch andere Faktoren des Gesamtorganismus eine Rolle. So fanden GREEFF und WESTERMANN (1955) eine Beziehung der

Glykosidwirkung zu der Steuerung des Mineralstoffwechsels durch die Nebennierenrindenhormone. In der Wirkung auf die Kaliumverschiebung an der Zelle besteht offenbar eine gewisse Ähnlichkeit zwischen DOCA und Glykosiden. Eine Dosis von 25γ/100g g-Strophanthin i.v. und eine Dosis von 2,5mg/100g DOCA haben an der Ratte in Bezug auf die renale Kaliumausscheidung annähernd die gleiche Wirkung. Eine Verdoppelung dieser beiden Dosen führt aber nur beim Strophanthin zu einer signifikanten Kaliumerhöhung im Harn und zwar auf 320% des Normalwertes, während DOCA keine nennenswerte Steigerung der Kaliumausscheidung herbeiführte. Strophanthingaben über längere Zeit gegeben, führen zu einer Hypertrophie des Herzmuskels und der Nebennierenrinde. Die NNR-Hypertrophie ist durch Hypophysektomie nicht zu verhindern. Das Glykosid wirkt also nicht über den Hypophysenvorderlappen. Mit Strophanthingaben über längere Zeit ist eine vermehrte Abgabe von Corticoiden verbunden, die zusammen zum Anstieg des Serumkaliums führen. Bei epinephrektomierten Tieren aber bleibt die zu erwartende Herzhypertrophie durch Digitalis aus, für die Wirkung von Glykosiden sind die NNR-Hormone also von gewisser Bedeutung.

ZUSAMMENFASSUNG

Es wurde der Einfluss des Kaliums auf die Toxicität der Herzglykoside g-Strophanthin und Digitoxin am Ventrikelstreifen des Froschherzens untersucht. Dabei ergab sich, dass mit zunehmendem Kaliumgehalt der Ringerlösung (1,35 - 5,4 mMol K^+) die Toxicität der Glykoside abnahm; als Mass für die Toxicität verwendeten wir den Zeitbedarf bis zur Entwicklung des systolischen Herzstillstandes.

Im einzelnen bewirkte die Variation des Kaliumgehaltes eine Parallelverschiebung der Dosiswirkungskurven. Der "entgiftende" Effekt der gleichen Kaliumvermehrung war in Bereichen einer höheren Kaliumausgangskonzentration stärker als bei niedriger. Wurden die ermittelten Grenzkonzentrationen des Kaliums (1,35 mMol K^+ für die untere und 5,4 mMol K^+ für die obere Grenzkonzentration) nach unten oder nach oben überschritten, so kam es infolge einer Leitungsblockierung zum Stillstand der Kontraktionen. Im Gegensatz zum automatisch schlagenden Gesamtherzen tritt der Stillstand nicht in Systole, sondern in Diastole ein.

Mit der zeitlichen Verzögerung des Kontraktionsstillstandes bei steigendem Kaliumgehalt der Lösung, wurde der typisch systolische Charakter des Stillstandes abgeschwächt.

An dieser Stelle möchte ich Herrn Professor Dr. Malorny meinen aufrichtigsten Dank für die Überlassung des Themas und die Erstellung eines Arbeitsplatzes am Pharmakologischen Institut aussprechen.
Ebenfalls danke ich Herrn Dr. Benthe für die tatkräftige Unterstützung bei der Anfertigung dieser Arbeit.

LITERATUR

BAMMER,H. und K.E.ROTHSCHUH (1952)
Untersuchungen über die Physiologie und Pharmakologie der Erregungsleitung im Froschherzstreifen.
Z.ges.exp.Med. 119, 402

BENTHE,H.F. (1955) Zur K^+-Ca^{++}-Wirkung auf die Erregungsleitung im Herzmuskel des Frosches.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch.exp.Path.Pharmak.
225, 293-302

BOWDITCH,H.P. (1872) Über die Eigenthümlichkeiten der Reizbarkeit, welche die Muskelfasern des Herzens zeigen
Arb.physiol.Anst.Leipzig 6:139

DAVSON,H. und J.F.DANIELLI (1943)
The permeability of natural membranes.
J.physiol.(London)

GREEFF,K. Über den Mechanismus der durch k-Strophanthin verursachten Nebennieren-und Herzhypertrophie.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch.exp.Path.Pharmak.
222, 352-359

GREEFF,K. (1957) Mineralstoffwechselwirkung und Toxicität des Strophanthins bei nebennierenlosen Ratten. Naunyn-Schmiedeberg's Arch.exp.Path.Pharmak.
231, 391-400

GREEFF,K. und E.WESTERMANN (1955) Untersuchungen über die muskellähmende Wirkung des Strophanthins. Naunyn-Schmiedeberg's Arch.exp.Path.Pharmak. 226, 103-113

KAHN,J. und G.H. Acheson (1955)
Effects og cardiac glycosides and other lactones and of certain other compounds on cation transfer in human erythrocytes.
J.Pharmacol.& Exp.Ther. 115:304

KEYL,A. (1958) Digitalis Antagomism
A.M.A. Arch.intern.Med. 101, 849-854

KREBS,H.A. EGGLESTON,L. TERNER,C. (1950)
The role of glutamic acid in transport of Potassium in brain and retina.
Biochem.J. 47, 139

LE VEEN,H. H.MOSKOWITZ (1959)
Effect of digitalis on Potassium toxicity in isolated turtle heart.
Proc.Soc.exp.Biol.(N.Y.) 100, 538-540
nach Rona 211, 278

LOWN,B. H.SALZBERG, C.H.ENSELBERG, R.WESTON
Interrelation between Potassium metabolism and digitalis toxicity in heart failure.
Proc.Soc.exp.Biol. 76, 797-801 (1951)
nach Rona 152, 192

LÜLLMANN,H. und W.KLAUS (1961)
Über die Abhängigkeit des Kaliumaustausches und der positiv inotropen Wirkung von der Digitoxigeninkonzentration.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch.exp.Path.Pharmak. 241, 533

SCHATZMANN,H.J. (1953) Herzglykoside als Hemmstoffe für den aktiven Kalium-und Natriumtransport durch die Erythrozytenmembran.
Helv.physiol.Acta 11:346

SULZER,F. (1959) Die Wirkung von Herzglykosiden und Calzium auf den K^+ Transport im Herzmuskel.
Experientia Basel 15, 97-99

SZENT-GYÖRGYI (1947)
Recherches sur la contraction musculaire et la distribution electronique dans le structures vivantes. La structure chimique du muscle.
Bull.Soc. Chim.biol. Paris 29, 560-571
nach Rona 136, 258

LEBENSLAUF

Am 3. Juni 1935 wurde ich, Hans-Dieter Liedgens, in Lübeck als Sohn des Zahnarztes Dr.med.dent. Heinrich Liedgens und seiner Ehefrau Ida, geb. Peters, geboren.

Nach Besuch der Volksschule in Hamburg-Billstedt besuchte ich die Kirchenpauer-Oberschule für Jungen in Hamburg-Hamm, wo ich am 18.Februar 1955 das Zeugnis der Reife erhielt.

An der Universität Hamburg studierte ich von 1955 bis 1961 Medizin und bestand dort das medizinische Staatsexamen am 20. Januar 1961 mit dem Gesamtprädikat " Gut " .

Seit dem 1. Februar 1961 bin ich am Pharmakologischen Institut der Universität Hamburg als Medizinalassistent tätig.

Druck: Photo-Copie GmbH Hamburg 1